

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N° 828

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François PETEROLFF

Élève de l'École du Service de Santé Militaire
Né le 4 Octobre 1932, à Mulhouse (Haut-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le 9 juillet 1958

La C-Réactive Protéine en Rhumatologie

Président : M. COSTE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : PETEROLFF

Prénom : FRANÇOIS

Date de soutenance : 9 juillet 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

PETEROLFF (FRANÇOIS) —
La C-Réactive Protéine en
Rhumatologie. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1958, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

PETEROLFF (FRANÇOIS) —
La C-Réactive Protéine en
Rhumatologie. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1958, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

PETEROLFF (FRANÇOIS) —
La C-Réactive Protéine en
Rhumatologie. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1958, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

PETEROLFF (FRANÇOIS) —
La C-Réactive Protéine en
Rhumatologie. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1958, in-8°, 40 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François PETEROLFF

Élève de l'École du Service de Santé Militaire
Né le 4 Octobre 1932, à Mulhouse (Haut-Rhin)

Présentée et soutenue publiquement le 9 juillet 1958.

La C-Réactive Protéine en Rhumatologie



Président : M. COSTE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN LÉON BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR JEAN VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTUÉJOIL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie	LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.)	Obstétrique	MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBÉY (M.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) DESVIGNES (P.)
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie	JUDET (R.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)	Oto-rhino- laryngologie	AUBRY (M.) MADURO (R.)
Dermato- Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)	Parasitologie	BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.) ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)	Pathologie chirurgicale	LORAT (J.) LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Histologie	COUJARD (R.) N... N...		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)		
Médecine légale	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOUDIN (G.)	Pharmacologie	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISSAUD (H.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)		
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	MACREZ (Cl.)		
	MILLIEZ (P.)	Psychiatrie infantile	MICHAX (L.)
	PÉQUIGNOT (H.)		
	PERRAULT (M.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	RAMBERT (P.)		
	ROYER (P.)	Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	THIEFFRY (St.)		CHAPUT (Mme A.)
Pédiatrie	TURIAF (J.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	WOLFROMM (R.)		
	N...	Urologie	KUSS (R.)
	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)		
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch</i>	Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
	KOURILSKY (R.)		
Clinique neurologique . .	MARCHAL (G.)		
	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548803_0091

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA FEMME

A MA GRAND-MERE

A MA MERE ET A MON BEAU-PERE

*Ceci n'est qu'un faible témoignage
de ma reconnaissance pour leurs
sacrifices et leur constante affection.*

A MES BEAUX-PARENTS

*En témoignage de ma grande affec-
tion.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. COSTE

Officier de la Légion d'Honneur
Professeur de Clinique de Rhumatologie Médicale et Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE

LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL GREGOIRE

Chevalier de la Légion d'Honneur

Médecin des Hôpitaux Militaires

Chef du Service de Médecine

de l'Hôpital Militaire Bégin à Saint-Mandé (Seine)

Il nous a suggéré ce travail et nous a guidé dans sa réalisation. Cette année passée dans son service, sous son autorité toujours bienveillante, aura été, pour nous, la plus fructueuse de nos études.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT MIMOUN

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chef du Laboratoire de Bactériologie

de l'Hôpital Militaire Bégin

Ses précieux conseils nous ont été fort utiles. Nous n'oublierons pas l'accueil chaleureux qu'il nous a réservé dans son laboratoire.

En témoignage de notre vive gratitude.

A NOS MAITRES CIVILS ET MILITAIRES DE PARIS ET DE LYON

Introduction

Nous nous proposons d'étudier une réaction biologique entrée depuis relativement peu de temps dans le domaine des tests de laboratoire courants.

La C-Réactive Protéine, substance anormale non spécifique, est présente dans le sang lors de nombreuses affections pathologiques, très variées. Son champ d'application paraît très vaste et, de ce fait, encore assez imprécis. C'est cependant en rhumatologie que sa recherche semble présenter le plus d'intérêt.

Après un rappel théorique et clinique de la question, nous exposons les constatations que nous avons pu faire chez un certain nombre de rhumatisants. Puis nous essayons de tirer ce qui nous paraît être la leçon de ces constatations.

CHAPITRE I

Etude de la C-Réactive Protéine

A. — DECOUVERTE DE LA C-REACTIVE PROTEINE

C'est en 1930 que TILLET et FRANCIS la découvrirent de la façon suivante : ils ajoutèrent au sérum d'un malade atteint de pneumonie quelques gouttes d'une solution en eau physiologique du polysaccharide C du pneumocoque. Ce mélange donna un précipité.

La première hypothèse envisagée par ces auteurs fut qu'il s'agissait d'un anticorps antipneumococcique, précipitant au contact de l'antigène polysaccharide C.

Mais les recherches qu'ils firent par la suite montrèrent que, d'une part la réaction ne se produisait plus lorsque le sérum provenait d'un convalescent de pneumonie, et que, d'autre part ils obtenaient une précipitation à partir de sérum prélevé chez des sujets atteints d'affections variées, en particulier au cours d'états inflammatoires sans relation avec l'infection pneumococcique. Ce fait infirmait donc la première explication du phénomène et lui enlevait tout caractère spécifique.

A quoi correspondait alors le phénomène observé? Avant d'en préciser l'origine, il nous paraît utile de rappeler d'abord les principales propriétés du polysaccharide C du pneumocoque.

B. — LE POLYSACCHARIDE C DU PNEUMOCOQUE

Le polysaccharide est extrait du soma pneumococcique. Les techniques d'extraction utilisées se ramènent essentiellement à deux :

— L'une (TILLET, GOEBEL, AVERY) part d'une souche R de pneumocoques type II. Les corps bactériens sont détruits par congélation et décongélation. Le polysaccharide C est précipité et purifié par l'alcool.

— L'autre (HEIDELBERGER et KENDALL) utilise une souche S de pneumocoques type IV. On provoque d'abord une autolyse des germes, puis on réalise une série de précipitations et de redissolutions.

Le polysaccharide C possède une molécule petite, capable de traverser les membranes du collodion. Il donne, en solution, une réaction de Molish fortement positive. Il ne donne lieu à aucune des réactions spécifiques des protéines.

Il existe un anticorps anti-polysaccharide C, ayant, à l'électrophorèse, la mobilité des γ -globulines.

C. — LA C-REACTIVE PROTEINE

L'expérience princeps de TILLET et FRANCIS consistait donc à mettre en présence une solution de polysaccharide C de pneumocoques et du sérum de pneumonique. Le précipité qui s'était produit était dû à la combinaison du polysaccharide C avec un corps qui devait se révéler être une protéine et qui, de ce fait, fut appelé C-Réactive Protéine (C R P).

La précipitation, qui se produit en quelques heures à la température de 4°, n'a plus lieu avec du sérum oxalaté, mais se fait à nouveau si on ajoute au sérum des sels de calcium.

Les premières extractions ont été faites en 1941 par MAC LEOD et AVERY. On peut traiter le sérum contenant la C R P, soit par du sulfate d'ammonium ou du sulfate de sodium, puis par dialyse, soit par addition d'une solution de polysaccharide C, suivie de purifications.

Les premiers essais de cristallisation ont été réalisés par MC CARTHY en 1947. La méthode a été définitivement mise au point par cet auteur en collaboration avec WOOD et SLATER quelques années plus tard. Le matériel utilisé était constitué cette fois par des épanchements pleuraux, permettant d'utiliser des quantités de liquide plus importantes qu'à partir du sérum. Les cristaux ont l'aspect de lamelles rhomboédriques.

Caractères physico-chimiques de la C R P :

Le comportement de la C R P à l'électrophorèse a donné lieu à des discussions et le problème ne paraît encore point résolu de façon définitive. PERLMAN et collaborateurs émirent l'hypothèse que la C R P était peut-être une α_2 -globuline. WOOD, MC CARTHY et SLATER constatèrent que la C R P se comportait comme une β -globuline. Pour BURTIN, elle posséderait la mobilité des β_1 -globulines. Même opinion pour GAUTIER qui a démontré, avec SCHEIDEGGER, par la méthode de l'immuno-électrophorèse, que la C R P se comportait comme une globuline de mobilité α_2 à β . Quantitativement, la C R P est peu importante. Elle ne représente qu'environ 2 ‰ des protéines totales du sérum et son apparition ne modifie donc en rien la courbe électrophorétique. C'est ce qui semble expliquer, selon GAUTIER, l'erreur de PERLMAN et collaborateurs.

Quand un sérum riche en C R P a été chauffé au-dessus de 65°, la réaction C R P-polysaccharide C ne se fait plus. Dans le sérum, la C R P se comporte, en présence du sulfate d'ammonium ou du sulfate de sodium comme la séro-albumine. Mais à l'inverse de cette dernière, elle est insoluble dans l'eau qui contient une trace de calcium. Ceci est dû à son association avec des substances lipidiques.

Pouvoir antigénique de la C R P :

MAC LEOD et AVERY ont montré, en 1941, en opérant sur le lapin, que le pouvoir antéogénique de la C R P était absolument spécifique, ce qui la distingue donc nettement des autres protéines sériques. Ils obtinrent à partir de la C R P humaine injectée au lapin un anticorps spécifique. Il est cependant indispensable d'utiliser la C R P sous forme cristallisée, sinon on obtient plusieurs anticorps, certains étant capables de réagir avec les protéines normales du sérum humain. C'est le sérum contenant l'anticorps préparé de cette façon qui est utilisé le plus couramment aujourd'hui pour le dosage de la C R P.

Titration de la C R P :

Mis au point en 1951 par WOOD et MC CARTHY, il se ramène essentiellement à deux méthodes :

— l'une, basée sur la réaction C R P-polysaccharide C. La sensibilité est de 0,1 mg de C R P par ml de sérum ;

— l'autre, basée sur la réaction antigène-anticorps, décrite plus haut. Sensibilité : 0,01 mg de C R P par ml de sérum.

MUSHEL et WEATHERWAX ont mis au point une autre méthode, utilisant également la réaction antigène-anticorps, mais dans laquelle on n'apprécie plus le précipité résultant de la réaction, mais l'intensité de la fixation du complément sur le mélange.

RAPPORT et GRAF ont perfectionné la méthode précédente. La sensibilité est de 0,002 mg de C R P par ml de sérum.

Enfin, LIBRETTI, KAPLAN et GOLDIN utilisent la diffusion en milieu gélifié du sérum à titrer, suivie de la mise en contact avec le sérum contenant l'anticorps. La sensibilité atteinte est de 0,001 mg de C R P par ml de sérum. Par cette méthode les auteurs ont démontré l'existence de trois facteurs antigéniques distincts dans la C R P cristallisée.

CHAPITRE II

Intérêt clinique de la C-Réactive Protéine

Nous avons vu que la C R P a été découverte dans le sérum de pneumoniques. TILLET et FRANCIS, les auteurs de cette découverte, s'étaient rendus compte, déjà, qu'elle existait dans de nombreuses autres affections inflammatoires.

ROANTREE et RANTZ à Los Angeles, et GAUTIER à Genève, entre autres, ont pratiqué depuis, ce que l'on pourrait qualifier de revue générale des affections faisant apparaître la C R P. Les résultats se présentent à peu près de la façon suivante :

Dans les maladies infectieuses, nombreux résultats positifs, notamment à la phase aiguë. Dans cette catégorie, de nombreux résultats prouvèrent l'existence d'une réaction positive dans les affections bactériennes les plus variées et dans certaines affections virales (hépatite épidémique, rougeole, varicelle, oreillons, mononucléose infectieuse, pneumonies atypiques).

Dans les affections parasitaires, résultats inconstants dans le paludisme et la dysenterie amibienne.

Dans les affections vasculaires, les résultats paraissent intéressants dans l'infarctus du myocarde où la C R P serait trouvée dans 100 % des cas, lorsque cet accident est récent. Dans l'artériosclérose, les résultats sont inconstants.

Dans les affections cancéreuses, ROANTREE et RANTZ ont trouvé des résultats positifs dans la plupart des cas. Il s'agissait de cas graves et généralement infectés. Dans les leucémies sans infection concomittante : 1 cas positif sur 7. Résultats positifs à 100 % dans la maladie de Hodgkin.

Dans la grossesse, les résultats sont variables suivant les auteurs. Pour SHETLAR et collaborateurs, les variations de la

C R P seraient, dans certaines affections, parallèles à celles de la fraction séro-mucoïdique perchlorosoluble et de façon moins étroite, mais encore nette, à celles des glycoprotéines sériques totales. Or, il existe, au cours de la grossesse, une glycoprotéinémie élevée et une concentration en séro-mucoïdes perchlorosolubles normale. Pour ces auteurs, la C R P ne serait trouvée qu'exceptionnellement dans le sérum de femme enceinte. Pour d'autres auteurs, au contraire, elle existerait fréquemment après le cinquième mois.

Parmi les nombreuses autres affections, dans lesquelles la C R P a été trouvée, il en est de sérieuses telles que la glomérulonéphrite ou la néphrose lipoïdique, mais aussi d'autres, très banales, telles que de simples rhino-pharyngites. Ceci prouve l'extrême sensibilité de la C R P et son manque de spécificité.

Il paraissait intéressant, après avoir trouvé des réactions positives dans des cas aussi variés, de faire une contre-épreuve de négativité de la réaction chez le plus grand nombre possible de sujets apparemment indemnes de toute affection pathologique. C'est ce que ROANTREE et RANTZ ont fait sur 50 volontaires apparemment sains. Ils obtinrent 48 résultats négatifs et 2 positifs. Chez ces deux derniers sujets, l'un s'est révélé être porteur d'une infection dentaire et l'autre avait présenté une réaction vaccinale 72 heures avant le prélèvement sanguin.

Nous réservons une place particulière, dans le cadre de cette étude générale de la C R P en clinique, à la rhumatologie. Nous distinguerons deux catégories d'affections :

— Les maladies que l'on range généralement sous le nom de maladies du Collagène et que nous étudierons, de façon assez brève, dans ce chapitre.

— Les affections articulaires rhumatismales, sur lesquelles portera surtout le reste de ce travail.

En ce qui concerne les maladies du Collagène, ROANTREE et RANTZ analysent 9 cas de Lupus Erythémateux Diffus (L E D), 1 cas de Sclérodermie et 1 cas de Périartérite Nœuse. Ils donnent, pour chacune de ces catégories, le nombre de résultats positifs, c'est-à-dire pathologiques, pour les examens de laboratoire suivants : C R P, vitesse de sédimentation (V S), formule blanche et également température. Les limites, au-delà desquelles ils considéraient leurs résultats comme pathologiques, ont été : pour la V S : 10 mm chez l'homme et 20 mm chez la femme,

à l'issue de la première heure. Formule blanche : 10.000 leucocytes. Température : 37°5. Les chiffres donnés expriment le nombre de résultats positifs :

	<i>CRP</i>	<i>VS</i>	<i>Formule b.</i>	<i>Température</i>
LED (9 cas)	7	9	2	6
Sclérodémie (1 cas)	0	0	1	1
Périartérite noueuse (1 cas)	1	0	1	1

HILL a obtenu les résultats suivants :

- LED : 4 cas examinés, dont 3 fébriles. VS très élevée. CRP négative, sauf en cas d'infection surajoutée.
- Sclérodémie : 2 cas. CRP négative.
- Périartérite noueuse : 3 cas, dont 2 fébriles. CRP positive chez les 2 malades fébriles.
- Dermatomyosite : 1 cas. La VS oscillait en moyenne autour de 60. CRP négative.

C'est cependant dans le domaine des affections articulaires rhumatismales que la CRP a donné lieu aux travaux les plus nombreux. Nous avons vu que la CRP apparaissait dans de nombreux états inflammatoires. Il n'est donc pas surprenant de la voir apparaître dans les arthrites, en particulier dans leur forme évolutive et de la voir absente, le plus souvent, dans les arthroses.

Il y a donc d'abord là un intérêt diagnostique.

On s'est aperçu, par la suite, que la CRP constituait un test précieux de l'évolutivité du processus inflammatoire, en particulier sous l'influence du traitement.

Ces notions seront précisées en détail plus loin.

Que conclure de cet aperçu sur la présence de la CRP dans des états pathologiques très divers? Ceci revient à poser le problème de la nature et de la signification de la CRP.

Nous avons déjà vu, au début de cette étude, que TILLET et FRANCIS avaient avancé l'hypothèse que la CRP pouvait être un anticorps. Nous avons vu que deux raisons essentielles s'opposaient à cette conception : d'une part la disparition rapide de la CRP dès le début de la convalescence et d'autre part sa présence dans un nombre important et varié d'états patholo-

giques. La présence d'un antigène commun dans toutes ces affections paraît peu plausible. Par ailleurs, un anticorps se comporte généralement, à l'électrophorèse, comme une γ -globuline, ce qui n'est pas le cas, nous l'avons vu, pour la C R P. Certains auteurs ont pensé que la C R P pouvait être un maillon de la chaîne que représente la synthèse des anticorps. Mais cette hypothèse, également, est peu vraisemblable, compte tenu de ses variations précoces.

Il faut alors considérer la C R P comme une protéine nouvelle, apparaissant dans le sérum sanguin comme conséquence de désintégrations cellulaires. Elle existerait aussi longtemps que l'organisme est le siège, en un point quelconque, d'un processus inflammatoire. Elle disparaît dès son retour à l'état normal.

Aucune explication satisfaisante n'a encore pu être donnée, concernant la combinaison de la C R P avec le polysaccharide C du pneumocoque. Il est possible qu'il existe entre ces deux corps des particularités de structure ou des affinités chimiques qui facilitent ou même entraînent leur union.

La C-Réactive Protéine dans les affections rhumatismales

A. — TESTS DE L'INFLAMMATION RHUMATISMALE

De nombreux caractères facilitent la distinction entre arthrite et arthrose mais, ni la clinique, ni la radiologie, ne permettent de dépister certaines inflammations que l'on peut qualifier de sournoises, ni de mesurer l'intensité et l'évolutivité du processus. L'analyse du syndrome humoral de l'inflammation fournit, en revanche, la réponse aux deux questions posées à propos d'un état rhumatismal : Existe-t-il une composante inflammatoire ? Quelle est son importance ?

La CRP, nous l'avons vu, existe dans de très nombreux états inflammatoires et les inflammations rhumatismales n'y échappent pas. Il est nécessaire, cependant, avant d'aborder l'étude de la CRP dans ces dernières, d'étudier rapidement les examens usuels, routiniers, qui peuvent servir de base de comparaison.

1° *La vitesse de sédimentation.*

Jusqu'à ces dernières années, c'est elle qui a été utilisée pour apprécier l'état inflammatoire. Malheureusement, les facteurs qui interviennent dans la sédimentation des globules rouges sont multiples et font intervenir en plus du déséquilibre des globulines liées à l'inflammation la baisse de l'albumine, le nombre de globules et la viscosité sanguine. Ceci explique que la VS peut rester élevée en l'absence de tout phénomène inflammatoire. Par ailleurs la VS n'est pas toujours suffisamment sen-

sible et on peut voir des états inflammatoires sans modification de la sédimentation. Cependant, la V S reste finalement pour le rhumatologue le test le plus simple et le plus utile.

2° *La fibrinémie.*

L'augmentation du taux de fibrinogène plasmatique, qu'on observe pratiquement dans tout état inflammatoire, est d'autant plus importante que le processus qui détermine cet état est plus brutal, plus diffus et plus intense. On connaît mal son origine (hyperfibrinogénèse ou hypofibrinolyse) et les lieux de synthèse du fibrinogène, mais toutes les inflammations rhumatismales s'accompagnent plus ou moins d'hyperfibrinémie, qui n'est pas l'apanage de la maladie de Bouillaud. L'hyperfibrinémie semble avoir une valeur d'appoint importante, mais elle n'est pas indispensable au diagnostic. Sa valeur pour le pronostic semble nulle.

3° *L'hémogramme.*

L'état inflammatoire peut se traduire par une anémie, mais malgré la pâleur classique des malades atteints de rhumatisme articulaire aigu, une anémie franche est rare. D'ailleurs l'anémie n'est pas un signe sur lequel on peut baser un pronostic car, d'une part, on peut l'observer dans les formes les plus légères et, d'autre part, elle se répare rapidement au cours de l'évolution.

Une leucocytose, discrète elle aussi, accompagne en général les poussées inflammatoires. Dans le rhumatisme articulaire aigu, une hyperleucocytose se voit souvent, mais une formule sanguine normale est parfaitement compatible avec cette affection.

4° *La température.*

La notion de température est évidemment liée à celle d'inflammation. Il convient cependant de mettre en doute l'idée souvent admise suivant laquelle température et vitesse de sédimentation se comportent de façon parallèle. Il existe le plus souvent une certaine proportionnalité entre les deux phénomènes, mais elle est loin d'être la règle et il existe souvent des V S élevées avec une fièvre modérée et inversement.

Ce sont là les examens de pratique courante. Il paraît indéniable que c'est la V S qui, de tous ces examens, peut fournir le plus de renseignements. C'est elle que nous prendrons comme élément de comparaison avec la C R P dans l'exposé de nos résultats.

B. — RECHERCHE DE LA C-REACTIVE PROTEINE

Nous avons utilisé, pour nos recherches, une technique basée sur la réaction antigène-anticorps. L'antigène étant la C R P contenue dans le sérum à examiner et l'anticorps se trouvant dans le sérum anti-C R P, utilisé comme réactif. Ce sérum provient de lapins préparés par injections préalables de C R P cristallisée. Nous nous sommes servis du produit, ainsi que de l'appareillage commercialisés en France par l'Institut Mérieux.

En pratique, la recherche se fait selon la technique suivante :

On prélève 5 cm³ de sang par ponction veineuse. Après coagulation, le sérum est séparé et centrifugé. Il est ensuite placé au bain-marie à une température de 56° pendant une demi-heure, afin de détruire le complément. Le mélange sérum-réactif se fait ensuite de la façon suivante : dans un tube capillaire, on laisse monter, par capillarité, jusqu'au tiers de la hauteur, une colonne de sérum anti-C R P puis, en évitant toute bulle d'air entre les deux liquides, on introduit de la même manière une égale quantité de sérum à examiner. On mélange par inclinaisons alternatives du tube. On pique ensuite ce dernier dans la pâte à modeler du portoir spécialement destiné à cet usage (tubes et portoir vendus par l'Institut Mérieux). Le portoir, avec les tubes, est placé dans une étuve à 37° où il séjourne pendant deux heures.

Après ce laps de temps, il est possible d'avoir un premier résultat d'ordre qualitatif : si la réaction est positive, on observe un trouble homogène sur toute la hauteur de la colonne de liquide.

Pour avoir un résultat quantitatif, on met le portoir à la glacière pendant une nuit : le lendemain matin, on constate, en cas de réaction positive, un précipité qui s'est rassemblé à la base du tube capillaire. Selon l'intensité de la réaction, la hauteur de la colonne de précipité varie entre 1 et 4 mm. Les résultats peuvent s'exprimer par un nombre de croix (+ à

++++) correspondant à la hauteur en mm. Le signe $\pm$ indique que le précipité existe à état de traces. La lecture est facilitée si on la pratique sur fond noir.

Quelques difficultés peuvent cependant se présenter, malgré la simplicité apparente de la technique de réaction :

La première, est que le sérum anti-C R P est un réactif assez instable : il doit être conservé à la glacière, mais, même dans les meilleures conditions, il s'y forme spontanément des précipitations plus ou moins importantes. Les fabricants, reconnaissant cette éventualité, recommandent de centrifuger le réactif lorsque l'on y voit apparaître un dépôt. Il n'en reste pas moins qu'entre deux centrifugations du réactif, la turbidité du sérum, même faible, peut fausser les résultats en venant s'ajouter au précipité formé par la réaction elle-même.

Un autre point dicutable est le fait que les résultats sont exprimés en fonction de la hauteur du précipité, alors qu'ils devraient l'être en fonction de sa quantité. Or ces deux données sont loin, avec la méthode des tubes capillaires, d'être toujours parallèles. Il nous est arrivé d'avoir, pour une même hauteur, des précipités extrêmement denses et d'en avoir d'autres, au contraire, beaucoup plus légers, qui méritaient tout juste le qualificatif de louche. Donner ainsi, dans toutes les réactions, la hauteur du précipité d'une façon absolue, conduit à chiffrer de la même manière des résultats manifestement différents. On pourrait envisager de noter, outre la hauteur du précipité, sa plus ou moins grande densité apparente : mais cette appréciation reste forcément très subjective et n'apporte aucune rigueur supplémentaire à la lecture du résultat.

Nous aurions aimé étudier l'intensité de la réaction par lecture photométrique : cela supposait la mise en œuvre d'une quantité suffisante de sérum à étudier et de sérum anti-C R P pour remplir la cuve du photomètre. Nous ne disposions pas, malheureusement, de réactif en quantité suffisante pour mettre au point cette technique.

Un autre défaut de la méthode de dosage, qui s'apparente d'ailleurs au précédent, est qu'il se forme souvent des précipités partiels le long de la colonne liquide. Cet ennui se présentait surtout avec le premier lot de tubes capillaires, dont nous disposions. Par la suite, les tubes capillaires vendus par l'Institut Mérieux présentèrent un calibre plus important et cet inconvénient a disparu en grande partie. Mais il ajoute un élément d'imprécision de plus à une partie de nos résultats.

L'interprétation de nos résultats doit donc être faite avec la plus grande prudence. Nous pensons qu'il faut tenir compte d'une marge d'erreur possible d'une croix, au minimum.

Nos recherches ont été pratiquées sur des malades hospitalisés ou venus en consultation dans le Service de Médecine de l'Hôpital Militaire Bégin à Saint-Mandé (Seine). Nos réactions ont été effectuées dans le Laboratoire de Bactériologie du même hôpital.

C. — CRP ET VS DANS LES AFFECTIONS ARTICULAIRES

1° *Arthroses, lombalgies, sciatiques.*

Nous avons eu 19 cas entrant dans une de ces catégories. Il s'agissait presque toujours de sujets jeunes. Chez tous, la VS était absolument normale, la CRP soit 0, soit + ou $\pm$, ce qui, dans les limites de la marge d'erreurs que nous nous étions assignée, peut être considéré comme des réactions négatives. Les traitements, en particulier ceux comportant de la phénylbutazone, n'ont amené aucune variation dans le taux de CRP.

On peut donc admettre que toutes ces affections rhumatismales dystrophiques et non inflammatoires présentent en règle une VS normale, associée à une absence de CRP.

2° *Rhumatisme articulaire aigu.*

En 1950, ANDERSON et MAC CARTHY, après avoir mis au point la réaction de précipitation actuellement utilisée avec l'anti-sérum de lapin, étudient 5 cas de rhumatisme articulaire aigu. Ils démontrent son utilité dans la mesure de l'activité rhumatismale.

a) Plusieurs auteurs ont insisté sur la précocité de l'apparition de la CRP après le début du processus inflammatoire. Pour ROANTREE et RANTZ, cet intervalle serait de 14 à 26 heures. Pour HILL, la valeur de la CRP semble résider dans sa tendance rapide d'apparition. L'accélération de la VS serait plus tardive. Mais il nous semble difficile de saisir, la plupart du temps, la

précocité de cette apparition, les malades ne venant généralement consulter que lorsque le processus inflammatoire évolue depuis un certain temps et que la VS atteint des valeurs déjà élevées.

Dans les 7 cas de RAA que nous analysons, les dosages CRP-VS ont donné les résultats suivants à l'arrivée des malades dans le service :

Les deux chiffres donnés pour la VS sont ceux obtenus à l'issue de la première et de la deuxième heures. Nous donnons dans une troisième colonne les taux de fibrinémie.

<i>CRP</i>	<i>VS</i>	<i>Fibrinémie</i>
+++	67 - 100	5,95 g
+++	24 - 48	6,71 g
++	61 - 100	7,15 g
++++	42 - 78	6,80 g
+	108 - 120	5,50 g
++	93 - 122	9,24 g
+++	75 - 115	7,80 g
+++	8 - 25	4,70 g

Les deux premiers résultats concernent le même malade, qui, après guérison clinique et biologique d'une première crise de RAA, est réhospitalisé 20 jours après sa sortie pour une rechute de RAA.

Les résultats donnés à la dernière ligne peuvent surprendre par la VS peu accélérée alors que le taux de CRP est assez élevé. On pourrait penser qu'il s'agit d'une apparition de CRP avant élévation de la VS. Ce n'est cependant pas le cas. Il s'agissait d'un malade n'ayant pas d'antécédents de RAA et qui présentait depuis trois semaines des arthralgies des chevilles et des genoux évoluant sans fièvre. L'examen, à l'entrée dans le service, n'a rien révélé d'objectif au point de vue articulaire, mais l'auscultation a découvert un souffle systolique qui devait disparaître après quelques jours et surtout un souffle diastolique d'insuffisance aortique qui n'a pas varié. Les valeurs de la VS n'ont varié par la suite que dans le sens d'une diminution.

Ces résultats ne nous permettent donc ni de confirmer ni d'infirmier, bien sûr, la précocité de l'apparition de la CRP par rapport à la VS.

b) Le comportement de la C R P sous l'influence du traitement a donné lieu également à un certain nombre de travaux.

HILL rapporte l'observation de plusieurs cas où, sous l'influence des hormones cortico-surrénales (Cortisone et A C T H), la C R P amorçait une baisse rapide pour disparaître entièrement après quelques jours. Les variations de la C R P se superposaient ainsi à celles des signes cliniques. La V S, tout en ébauchant une baisse de ses valeurs, se comportait cependant d'une façon beaucoup plus paresseuse.

Même opinion pour WOOD, pour qui la C R P disparaît avant que la V S ne revienne à la normale.

RAHMAN et MOZZICONACCI ont, par contre, montré qu'à sur 52 malades atteints de R A A et soumis à un traitement hormonal, 10 conservaient de la C R P au-delà de la première semaine de traitement. Chez 7 de ces 10 malades, il s'agissait de rhumatisme cardiaque grave, dont 5 présentaient une cardite aiguë avec défaillance cardiaque, et les 2 autres, une défaillance cardiaque car atteints de cardiopathies valvulaires décompensées. Chez divers autres malades, atteints d'insuffisance cardiaque d'origine rhumatismale, ces mêmes auteurs n'ont pas décelé de C R P dans le sérum au-delà de la première semaine de traitement. Inversement, chez 3 de leurs malades exempts d'insuffisance cardiaque, dont 2 indemnes de toute atteinte cardiaque, et le troisième présentant un simple souffle systolique en voie de disparition, ils ont constaté la persistance de la C R P dans le sérum. On peut rattacher à ces observations celles de ELSTER, BRAUNWALD et WOOD qui ont montré qu'un nombre considérable (30 sur 40) des malades avec défaillance cardiaque et signes congestifs, surtout pulmonaires, ont de la C R P dans le sérum.

La thérapeutique salicylée ferait diminuer la C R P d'une façon beaucoup moins brutale que les hormones cortico-surrénales, rendant ainsi la courbe de la C R P plus parallèle à celle de la V S, encore que celle-ci persisterait plus longtemps dans les valeurs pathologiques.

Chez nos malades atteints de R A A, tous traités par Cortancyl, nos résultats ont été les suivants :

La première ligne de chaque série se rapporte aux dosages effectués avant et la deuxième, à ceux effectués après la première administration de Cortancyl. Une semaine sépare les deux dosages.

Les deux premières séries de résultats se rapportent au même malade, qui a présenté deux crises de R A A.

<i>CRP</i>	<i>VS</i>	<i>CRP</i>	<i>VS</i>
+++	67 - 100	+	108 - 120
+	2 - 6	+	15 - 30
+++	24 - 48	++	93 - 122
+	3 - 7	+	22 - 41
+++	11 - 24	+++	75 - 115
0	8 - 18	+	8 - 24
++	61 - 100	++++	42 - 78
±	6 - 14	±	13 - 28

Sur ces huit séries de résultats, sept montrent une chute spectaculaire de la *VS* alors que la *CRP* n'a fait que dans 2 cas — toutes proportions gardées — une chute du même ordre.

Mais il s'agit, pour la *CRP*, moins de grande chute que de disparition. Or les critiques relatives au dosage de la *CRP*, que nous avons formulées précédemment, nous incitent presque à considérer une hauteur de précipité de 1 mm comme équivalent pratiquement à une réaction négative. Ceci confirmerait alors les résultats relatifs au comportement de la *CRP* sous l'influence des hormones corticales.

On peut alors se demander si la *CRP*, qui est l'expression d'un processus inflammatoire dans l'organisme, disparaît par une action directe des hormones sur elle ou si sa disparition est due à l'inactivation du processus inflammatoire par les hormones. STOLLERMAN et collaborateurs ont essayé de répondre à cette question :

Ils ont découvert que l'injection intraveineuse de vaccin antityphoïdique déterminait l'apparition de *CRP*. Or, lorsqu'ils administraient, avant l'injection de vaccin, des hormones cortico-surrénales ou du salicylate de soude, la présence de la *CRP* n'était modifiée ni en intensité, ni en durée. Selon les mêmes auteurs, des injections d'hormones corticales chez le lapin n'entravent pas, après déclenchement d'une infection pneumococcique, l'apparition de la *CRP*. Ceci semble par conséquent être

en faveur d'une action des hormones sur la C R P par l'intermédiaire du processus inflammatoire.

c) Il est maintenant intéressant d'étudier le comportement de la C R P au cours de l'évolution de l'inflammation rhumatismale, sous traitement et après traitement.

Pour ZIEGRA et KUTTNER, on pourrait assister, après arrêt du traitement hormonal, à une augmentation du titre de la C R P.

Pour HILL, au contraire, la recherche de la C R P (en général sa disparition) serait un bon test pour étudier la manière dont les malades réagissent à l'A C T H, à la Cortisone et au salicylate.

Opinion identique pour BUNIM et collaborateurs : Cortisone et A C T H tendent à rendre normaux, chez les rhumatisants, les différents examens de laboratoire; en particulier, ils rendent négative la recherche de la C R P dans le sang par disparition de l'inflammation.

Pour ROANTREE et RANTZ, la C R P est un guide sensible de l'inflammation rhumatismale. Elle disparaît après disparition du processus inflammatoire sous l'influence de la thérapeutique salicylée ou hormonale, mais elle persiste s'il ne s'agit que d'une rémission de signes cliniques seuls, mais avec persistance du processus inflammatoire.

Pour ANDERSON et MAC CARTHY, la C R P est probablement (en 1950) le test le plus sensible que nous possédions de la présence d'une activité rhumatismale.

Pour GAUTIER, la C R P est, en particulier dans le R A A un signe d'activité plus fidèle que la V S. Lors d'arrêts du traitement, la V S peut s'accélérer sans qu'il y ait récurrence. Ce phénomène a été décrit sous le nom de « rebound » par STAROBINSKI. La C R P est alors négative. Sa réapparition, lors de récurrences réelles, précède l'accélération de la V S.

Pour STAROBINSKI, le principal avantage de la C R P est de demeurer positive, en dépit de l'insuffisance cardiaque, lorsque celle-ci vient compliquer un R A A. Il estime, par contre, que la négativation de la C R P accompagnant le retour à la normale de la V S, au cours du traitement hormonal ou salicylé, ne permet pas de mieux prévoir l'évolution de la maladie ou de juger de l'opportunité d'une prolongation du traitement.

Pour WOOD, enfin, la C R P disparaît avant le retour à la normale de la V S et dans le « rebound » la V S augmente, mais pas la C R P. Selon lui, le plus grand inconvénient des tests se rapportant aux rhumatismes inflammatoires est qu'ils sont inca-

pables de détecter une évolution occulte quand les signes cliniques sont supprimés par le traitement. La CRP et la VS diminuent sous l'influence du traitement mais ne reviennent pas à des valeurs normales et il se demande alors comment déterminer la durée du traitement.

Les résultats, chez nos malades atteints de RAA, dans la suite de l'évolution de leur maladie, ont été les suivants :

L'un de ces malades est encore en cours de traitement. Chez les autres, la VS a diminué d'une façon très constante, pour atteindre des valeurs absolument normales. La VS la plus élevée, avant l'arrêt du traitement, a été de 4-12. La CRP, au contraire, oscillait autour du taux atteint après le « choc hormonal » du début. Ces « oscillations » sont toujours demeurées faibles et n'ont jamais dépassé 1 mm. Pour un même malade et d'un dosage à l'autre, elles se sont faites tantôt dans le sens d'une augmentation, tantôt dans celui d'une diminution. Les traitements se sont poursuivis pendant des périodes variant entre 3 et 7 semaines avec traitement d'entretien salicylé pendant quelques semaines.

En conclusion de cette étude sur la maladie de Bouillaud, on peut dire que rien ne prouve, dans nos résultats, que la disparition de la CRP puisse indiquer une régression complète de l'inflammation rhumatismale. Nous pensons, au contraire, que la diminution progressive de la VS est plus conforme aux lois physiopathologiques des phénomènes évolutifs que le brusque décrochage de la CRP.

3° *Rhumatisme articulaire subaigu.*

Nous analysons 6 cas, tous traités par salicylate de soude. Deux de ces malades ont reçu de la phénylbutazone, lorsque, après deux et trois semaines de traitement salicylé la VS n'avait encore pas diminué.

Pour un même malade, nous donnons les résultats CRP-VS pour toute la durée de l'hospitalisation. Les dosages ont été effectués toutes les semaines.

CAS N° 1 :

Malade qui, lors de son hospitalisation, suivait déjà depuis un mois un traitement salicylé pour des arthralgies migratrices sans signes objec-

tifs, ce qui explique peut-être l'absence de C R P lors du premier dosage. Les arthralgies persistent cependant. Le malade est mis au salicylate. Entre la troisième et la quatrième série de dosages, un traitement à la phénylbutazone est institué avec rémission des signes cliniques et baisse nette de la V S.

<i>C R P</i>	<i>V S</i>
0	11 - 32
+	13 - 28
+	13 - 36
+	5 - 14

CAS N° 2 :

Traitement salicylé au début, puis phénylbutazone en plus entre la deuxième et la troisième série de dosages.

<i>C R P</i>	<i>V S</i>
++	26 - 38
+	23 - 45
+	7 - 24
+	5 - 16

Les autres malades n'ont été traités qu'au salicylate :

CAS N° 3 :

<i>C R P</i>	<i>V S</i>
+	8 - 22
+	5 - 14
++	3 - 7

CAS N° 4 :

<i>C R P</i>	<i>V S</i>
+	72 - 81
+	24 - 55
+	4 - 16

CAS N° 5 :

<i>C R P</i>	<i>V S</i>
+	25 - 55
+	5 - 12

CAS N° 6 :

<i>C R P</i>	<i>V S</i>
++	13 - 34
+	5 - 8

Ici, nous ne retrouvons aucune valeur de C R P supérieure à 2, alors que dans nos cas de R A A nous trouvions fréquem-

ment +++ ou ++++. Mais il semble hasardeux de se baser sur les variations de la CRP pour suivre le processus inflammatoire, alors que la VS montre une évolution constante vers la guérison. La phénylbutazone semble n'avoir aucune action sur la CRP.

4° *Arthralgies.*

Nous rangeons dans cette catégorie des malades présentant des douleurs articulaires, post-angineuses ou non, sans signes objectifs et avec VS peu élevée. Nous avons 5 observations, dans lesquelles la VS la plus élevée a été de 23-48 et encore était-ce chez une femme. La CRP a été partout à +, du début à la fin de l'évolution.

5° *Spondylarthrite ankylosante.*

Nous avons eu 4 cas, dont 2 à un stade peu avancé, 1 cas traité depuis quatre ans (seulement de passage chez nous pour bilan) et un autre enfin, au stade d'ankylose.

Les 3 premiers malades n'ont pas été vus en phase d'activité. Leurs VS ont été normales. CRP : ++ chez le malade traité depuis quatre ans, + et ± chez les 2 autres. Chez le malade le plus gravement atteint, la CRP variait entre + et +++, sans rapport apparent avec la VS.

6° *Pseudo-rhumatisme infectieux.*

Nous réservons une place à part à un malade soigné dans le service pour un pseudo-rumatisme infectieux d'étiologie indéterminée, atteignant les deux genoux avec épanchement articulaire puriforme aseptique. Ce malade est traité dans le service depuis quatre mois. Ceci va nous permettre de suivre l'évolution de l'état inflammatoire, par la CRP et la VS sur une longue période, donc en quelque sorte au ralenti. Ce malade est entré dans le service le 21 janvier 1958, avec le diagnostic d'arthrite suppurée du genou gauche.

A l'entrée, les deux genoux sont chauds, et douloureux, avec une hydarthrose bilatérale plus abondante à gauche. Les autres articulations sont normales. Au point de vue cardiaque : souffle systolique mésocardiaque inconstant. La ponction du genou gauche ramène un liquide louche, peu abondant avec des polynucléaires très altérés. La culture reste stérile. Réaction de Rivalta : positive. Les clichés radiographiques montrent : le

13 février un aspect normal des deux genoux, mais le 14 mars, un épaississement des parties molles des deux genoux, avec ébauche de décalcification; les interlignes sont normaux. La fibrinémie est de 9,9 g. L'électrophorèse a donné les résultats suivants :

	<i>Malade Témoin</i>	
Protides totaux	79	73
Sérine/Globuline	0,67	1,2
Albumine	40,3	56
α 1-g	5,2	4
α 2-g	20,1	10
β -g	20	17
γ -g	14,4	15

L'hémogramme montre une légère anémie et une polynucléose à 79 % avec leucocytose à 17.300 éléments.

Comme traitement, le malade a reçu du Cortancyl pendant près de trois mois, relayé ensuite par la phénylbutazone. Plusieurs antibiotiques ont été successivement associés au traitement hormonal, ainsi que des injections intra-articulaires d'hydrocortisone.

La C R P a été recherchée en même temps que la V S toutes les semaines. En voici les résultats :

<i>C R P</i>	<i>V S</i>	<i>C R P</i>	<i>V S</i>
++++	92 - 105	++	101 - 115
++++	86 - 111	+++	62 - 98
++++	75 - 102	+	47 - 91
++	67 - 95	+++	42 - 77
++++	77 - 110	++	41 - 71
++	52 - 89	+	42 - 80
+++	113 - 120	0	12 - 30
+++	92 - 113	0	18 - 42

Il convient d'abord de remarquer que le Cortancyl n'a pas eu d'effet — rapide du moins — sur la C R P, ce qui plaide en faveur de l'idée, généralement répandue, que la C R P n'est pas influen-

cée directement par la médication, mais suit l'évolution du processus inflammatoire.

Par ailleurs, les résultats C R P-V S se révèlent, en gros, assez parallèles. En examinant les cinq derniers résultats, on pourrait se demander s'il ne faut pas les interpréter dans le sens d'une disparition de la C R P plus rapide que la diminution de la V S vers la fin du processus inflammatoire. Cette question se pose ici après un traitement de plusieurs mois de la même façon que dans le R A A au cours des jours suivant le début du traitement, hormonal en particulier.

Il est certain, en tout cas, que les deux derniers résultats concernant la C R P sont négatifs, ce que nous qualifions de presque remarquable, car nos dosages nous ont rarement donné deux résultats successifs négatifs lorsqu'ils étaient pratiqués à une semaine d'intervalle, ceci même chez des sujets pris comme témoins. Le fait qu'il s'agit d'un malade en train de guérir (cliniquement aussi) d'un processus inflammatoire important certain, ne fait qu'augmenter la valeur de cette constatation.

Il importe peu de savoir si la C R P disparaît un peu avant ou après ou en même temps que le processus inflammatoire, mais ce qu'on semble pouvoir être en droit d'affirmer, c'est la fin imminente, si elle n'a déjà eu lieu, de l'inflammation chez ce malade.

Conclusions

De cette étude de la C R P et de la comparaison que nous avons faite avec l'évolution de la vitesse de sédimentation chez les rhumatisants, quelles conclusions pouvons-nous tirer?

1° AU POINT DE VUE TECHNIQUE :

La recherche de la C R P est une épreuve de laboratoire plus délicate et moins précise que la mesure de la vitesse de sédimentation.

Bien que la technique de la réaction de précipitation par le sérum anti-C R P soit simple, elle demande cependant plus de temps, plus de manipulations et un matériel plus important.

Le sérum-anti-C R P est de conservation délicate, d'un prix de revient élevé et son vieillissement s'accompagne de modifications de sa transparence, gênantes pour l'appréciation des résultats.

La mesure de la hauteur et de l'intensité du précipité obtenu laisse une part encore trop grande à l'appréciation subjective de l'opérateur.

Les résultats douteux ou faiblement positifs (+) ne peuvent, tout au moins avec le sérum que nous avons utilisé, être tenus pour valables qu'avec beaucoup de réserves.

2° AU POINT DE VUE DES RÉSULTATS OBTENUS :

Nous avons mis en évidence la C R P dans la plupart des processus rhumatismaux inflammatoires que nous avons étudiés.

La présence de cette protéine spéciale concorde la plupart du temps avec une élévation de la vitesse de sédimentation, et les deux tests suivent au cours de la maladie une évolution grossièrement parallèle.

La C R P n'a pas plus de spécificité que la vitesse de sédimentation au cours des affections rhumatismales : on la voit apparaître au cours de nombreuses affections de nature inflammatoire, même les plus banales.

Elle offrirait sur la vitesse de sédimentation les avantages suivants :

a) La C R P suit avec moins d'inertie les variations de l'atteinte inflammatoire :

- elle apparaît dans le sérum des rhumatisants avant que ne s'élève la vitesse de sédimentation : nous n'avons pu confirmer cette constatation ;
- elle disparaît, en particulier au cours du traitement hormonal du R A A, avant le retour de la V S à la normale.

b) La C R P étant une protéine anormale et liée à l'existence d'un état inflammatoire dans l'organisme, sa disparition permet d'affirmer l'extinction de la poussée rhumatismale : elle traduirait plus rapidement que la V S le retour à des conditions anatomiques normales.

Si elle ne fait pas double emploi avec l'étude de la vitesse de sédimentation, cette nouvelle réaction biologique ne peut être considérée que comme un appoint dans le diagnostic et la surveillance de l'évolution des rhumatismes. Elle ne détrône aucune des épreuves classiques plus anciennes qui conservent tout leur intérêt.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
COSTE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

- ANDERSON (H.C.), MAC CARTHY (M.). — Determination of C-Reactive Protein in the blood as a measure of the activity of the disease process in acute rheumatic fever. (*Amer. J. Med.*, 1950, 8, 445.)
- ABERNETHY (T.J.), AVERY (O.T.). — The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. (*J. Exp. Med.*, 1941, 73, 173.)
- ATTAL (C.). — Examens biologiques dans la maladie de Bouillaud. (*Arch. Mal. du Cœur*, 1955, 48, 60.)
- BUNIM (J.J.), KUTTNER (A.G.), BALDWIN (T.S.), MC EWEN (C.). — Cortisone and corticotropin in rheumatic fever and juvenile rheumatoid arthritis. (*J.A.M.A.*, 1952, 150, 1.273.)
- BURTIN (P.). — Etude immuno-electrophorétique de la C-Réactive Protéine. (*Sem. Hôp. Paris*, 1957, 34, 2.177.)
- COSTE (F.). — Journées de la Ligue Française contre le rhumatisme. Conclusions pratiques et vue d'ensemble. (*Revue du Rhumatisme*, 1957, 5, 399.)
- DELAUNAY (A.), BRUYET (P.), BAZIN (S.), HIOCO (D.), HENON (M.), MEIGNIEN (C.). — Sérologie des états inflammatoires. La C-Réactive Protéine. (*Presse Médicale*, 1956, 64, 1.814.)
- DELBARRE (F.). — Vue d'ensemble sur les tests biologiques utilisés en rhumatologie. (*Revue du Rhumatisme*, 1957, 5, 347.)
- ELSTER (S.K.), BRAUNWALD (E.), WOOD (H.F.). — A study of C-Reactive Protein in the serum of patients with congestive heart failure. (*Am. Heart J.*, 1956, 51, 533.)
- GAUTIER (A.). — Intérêt pratique de la recherche de la protéine C. (*Médecine et Hygiène*, 1956, 332, 261.)
- GAUTIER (A.), VEST (M.). — Zur Bestimmung des C-reaktiven Proteins bei verschiedenen Erkrankungen im Kindesalter. (*Ann. Paed.*, 1956, 186, 210.)

- HILL (A.G.S.). — C-Reactive Protein in the chronic rheumatic diseases. (*The Lancet*, 1951, 2, 807.)
- C-Reactive Protein in rheumatic fever. (*The Lancet*, 1952, 2, 558.)
- MAC LEOD (C.M.), AVERY (O.T.). — The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. — II : Isolation and properties of the C-Reactive Protein. (*J. Exper. Med.*, 1941, 73, 183.)
- The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. — III : Immunological properties of the C-Reactive Protein and its differentiation from normal blood proteins. (*J. Exper. Med.*, 1941, 73, 191.)
- MC CARTHY (M.). — The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. — IV : Crystallization of the C-Reactive Protein. (*J. Exper. Med.*, 1947, 85, 491.)
- NICOLLIN (A.). — Contribution à l'étude des tests biologiques de l'inflammation en rhumatologie. (*Thèse*, Lyon 1957.)
- PERLMAN (E.), BULLOWA (J.G.), GOODKIND (R.). — An immunological and electrophoretic comparison of the antibody to C-polysaccharide and the C-Reactive Protein of acute phase serum. (*J. Exp. Med.*, 1943, 77, 97.)
- RAHMAN (S.), MOZZICONACCI (P.). — La C-Réactive Protéine dans le rhumatisme articulaire aigu. (*Sem. Hôp. Paris*, 1957, 34, 2.179.)
- RAYNAUD (D.), ROBERT D'ESHOUGUES (C.), MINICONI (P.) et coll. — Les aspects diagnostiques et les aspects thérapeutiques de l'activité rhumatismale. (*Sem. Hôp. Paris* 1954, 4.051.)
- ROANTREE (R.J.), RANTZ (L.A.). — Clinical experience with the C-Reactive Protein test. (*Arch. Int. Med.*, 1955, 96, 674.)
- SÈZE (S. DE), HIOCO (D.), DEBEYRE (N.). — Les réactions sérologiques de l'inflammation en rhumatologie. (*Revue du Rhumatisme*, 1957, 5, 364.)
- SHACKMAN (W.H.), HEFFER (E.T.), KROOP (I.G.). — The C-Reactive Protein determination as a measure of rheumatic activity. (*Am. Heart J.*, 1954, 48, 599.)
- SHETLAR (M.R.), PAYNE (R.W.) et coll. — Objective evaluation of patients with rheumatic diseases. — I : Comparison of serum glycoprotein, cold hemagglutination, C-Reactive Protein and other tests with clinical evaluation. (*J. Labor. Clin. Med.*, 1956, 48, 194.)
- STAROBINSKI (J.). — Nouvelles méthodes de laboratoire pour le diagnostic du rhumatisme articulaire aigu. (*Médecine et Hygiène*, 1956, 324, 131.)

- STOLLERMAN (G.H.). — Determination of C-Reactive Protein in serum as a guide to the treatment and management of rheumatic fever. (*Am. J. of Med.*, 1953, 15, 645.)
- STOLLERMAN (G.H.), GLICK (S.J.), ANDERSON (H.C.). — Effect of adrenocortical hormones on presence of C-Reactive Protein in blood. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, 87, 241.)
- TILLET (W.S.), FRANCIS (J. Jr.). — Serological reactions in pneumonia with a non protein somatic fraction of pneumococcus. (*J. Exper. Med.*, 1930, 52, 561.)
- WOOD (H.F.), MC CARTHY (M.). — Laboratory aids in the diagnosis of rheumatic fever and in evaluation of disease activity. (*Am. J. of Med.*, 1954, 17, 768.)
- WOOD (H.F.), MC CARTHY (M.), SLATER (R.J.). — The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood. — V : Physico-chemical properties of C-Reactive Protein crystallized by a modified technique. (*J. Exper. Med.*, 1954, 100, 71.)
- ZIEGRA (S.R.), KUTTNER (A.G.). — Reappearance of abnormal laboratory findings in rheumatic patients following withdrawal of ACTH or cortisone. (*Am. J. Med. Sc.*, 1951, 222, 516.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE I. — Etude de la C-Réactive Protéine	12
A. — Découverte de la C-Réactive Protéine	12
B. — Le Polysaccharide C du Pneumocoque	12
C. — La C-Réactive Protéine	13
CHAPITRE II. — Intérêt clinique de la C-Réactive Protéine	16
CHAPITRE III. — La C-Réactive Protéine dans les affections rhumatismales.	20
A. — Tests de l'inflammation rhumatismale	20
1) <i>La vitesse de sédimentation</i>	20
2) <i>La fibrinémie</i>	21
3) <i>L'hémogramme</i>	21
4) <i>La température</i>	21
B. — Recherche de la C-Réactive Protéine	22
C. — CRP et VS dans les affections articulaires	24
1) <i>Arthroses, lombalgies, sciaticques</i>	24
2) <i>Rhumatisme articulaire aigu</i>	24
3) <i>Rhumatisme articulaire subaigu</i>	29
4) <i>Arthralgies</i>	31
5) <i>Spondylarthrite ankylosante</i>	31
6) <i>Pseudo-rumatisme infectieux</i>	31
CONCLUSIONS	35
BIBLIOGRAPHIE	37

